

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Boško Jakšić

**STOPA OSTANKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI U BOLESNIKA S
REUMATOIDNIM ARTRITISOM – PODACI IZ REGISTRA ZAVODA ZA
REUMATOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU KBC-A SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2015./2016.

Mentor:

doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Boško Jakšić

**STOPA OSTANKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI U BOLESNIKA S
REUMATOIDNIM ARTRITISOM – PODACI IZ REGISTRA ZAVODA ZA
REUMATOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU KBC-A SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2015./2016.

Mentor:

doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija	2
1.2. Epidemiologija	2
1.3. Etiologija	2
1.4. Patogeneza	3
1.5. Klinička slika	4
1.6. Dijagnoza	7
1.7. Liječenje	8
1.8. Biološka terapija	10
1.9. Prognoza	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	14
3. MATERIJAL I METODE	16
3.1. Definicija istraživanja	17
3.2. Ispitanici	17
3.3. Mjesto istraživanja	18
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka	18
3.5. Etičko odobrenje	18
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČCI	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	33
8. SAŽETAK	40
9. SUMMARY	43
10. ŽIVOTOPIS	46

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Mislavu Radiću na ukazanom povjerenju, posvećenom vremenu, strpljenju i stručnoj pomoći pri provođenju istraživanja i pisanju diplomskog rada. Od srca zahvaljujem i svojoj obitelji, posebno mami, tati i bratu, djevojci te prijateljima na svojoj pruženoj podršci tijekom svih godina mog studiranja.

1. UVOD

1.1. Definicija

Reumatoidni artritis (RA) jest kronična bolest nepoznata uzroka koja zahvaća više organskih sustava. Karakteristično je obilježje RA perzistirajući sinovitis koji najčešće simetrično zahvaća periferne zglobove. Upala uzrokuje destrukciju hrskavice i koštane erozije, što je glavna karakteristika bolesti. Tijek bolesti vrlo je varijabilan: bolesnici mogu imati blagi oligoartritis ili teški progresivni poliartritis s teškim oštećenjem (1).

1.2. Epidemiologija

RA je jedna od najučestalijih autoimunih bolesti, zahvaćajući 1% stanovništva širom svijeta (2). Kao i mnoge druge autoimune bolesti, RA je češći u žena, nego u muškaraca, u omjeru 2-3:1 (3).

1.3. Etiologija

Etiologija bolesti nije poznata (1). Posljednjih desetljeća, ponajprije se istražuju hormonski, genetski i vanjski čimbenici. Očito je da su hormonski čimbenici važni jer je bolest češća u žena, obično se pojavljuje u razdoblju nakon menarhe, a prije menopauze, a također je znano da se bolest smiruje tijekom trudnoće. I nasljedni (genetski) čimbenici povezani su s nastankom bolesti, prema nekim istraživanjima u 50-60% slučajeva (4). Bolest se javlja u više članova obitelji i uočena je povezanost s HLA-DR4, a manje s HLA-DR1 genom (5).

Unatoč dokumentirane uloge pojedinih gena i epigenetskih modifikacija u nastanku i patogenezi bolesti, u mnogih oboljelih predispozicija nije jasna. Od okolinskih čimbenika uključenih u nastanak i razvoj RA navode se sastojci dima cigareta, industrijski polutanti poput silikata, poremećaji mikrobionta, osobito desni i crijeva, ali i pluća, pojedine bakterije i virusi te njihovi produkti. Brojni se živi uzročnici povezuju u različitim izvorima s nastankom RA (EBV, virus rubeole, parvo B19, mikoplazme, proteus, mikobakterije, retrovirusi) (6).

No, niti jedan mikroorganizam nije uistinu i dokazan kao pokretač nastanka ove bolesti u genetski predodređenih osoba (5).

1.4. Patogeneza

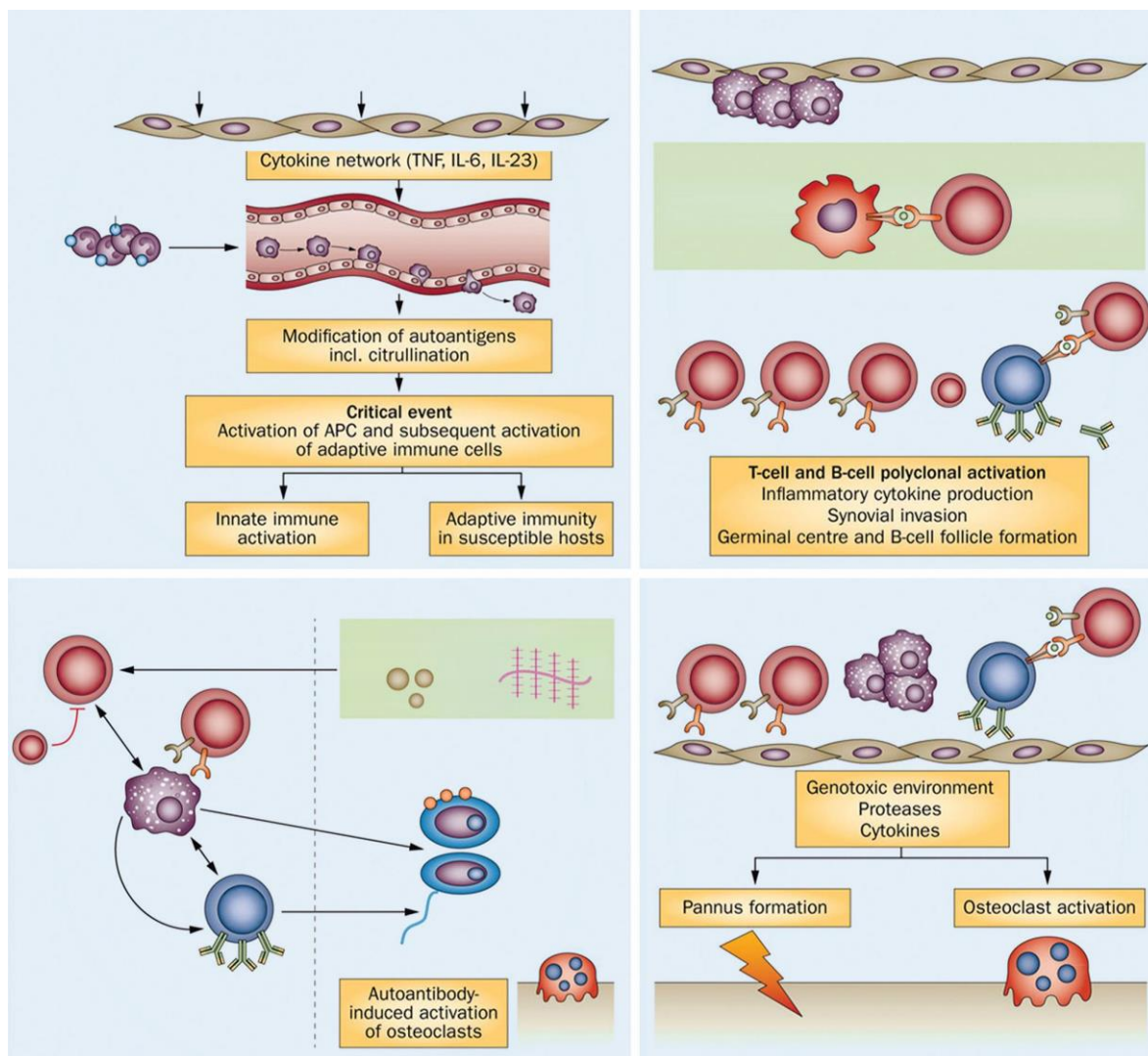
Prema današnjim spoznajama, RA u svojoj zglobnoj formi manifestacija je patogenetskog procesa koji započinje i više od 10 godina prije kliničkog početka bolesti (7). Može se pretpostaviti da inicijalno u fazi indukcije pod utjecajem urođenih činitelja sklonosti prilikom postojanja okolinskih noksi i infekcija te poremećaja regulatornih mehanizama dolazi do pojačane posttranskripcijske modifikacije osobito citrulinacije peptida (8).

Nerijetko se godinama prije početka jasnog sinovitisa javljaju protutijela na Fc fragment protutijela, takozvani reuma faktor (RF) koji može biti IgM, IgG a katkada i IgE klase. RF gotovo sigurno ima patogenetsku ulogu i može aktivirati mehanizme stanične imunosti te stvarati cirkulirajuće i in situ imunokomplekse uz aktivaciju sustava komplementa. Protutijela na CCP koreliraju s određenim haplotipovima HLA, a mogu pojačavati imunološki odgovor na određene autoantigene koje nalazimo u RA. Uz pojavu CCP i RF već postoji neravnoteža citokinske mreže uz porast proinflamatornih citokina (9).

U inicijalnoj fazi bolesti, uz predispoziciju i okolinske nokse, dolazi do kvalitativnih i kvantitativnih promjena citrulinacije, ali i drugih modifikacija proteina sluznica. Aktiviraju se imunopredočne stanice (makrofazi i dendritičke stanice) te sinoviociti nalik fibroblastima (FLS). Neki mikrobi mogu potaknuti ove procese aktivacijom imunopredočnih stanica i sinoviocita. U drugom koraku imunopredočne stanice pokreću humoralni odgovor B-stanica koji se očituje nastankom specifičnih autoantitijela i autoreaktivnih T-stanica.

Nasljedno ili stečeno poremećeni regulatorni mehanizmi autoimunog odgovora B- i T-stanica potaknutog opetovanim aktivacijama urođenog imunosnog odgovora, uz nedostatak ili proboj tolerancije, dovode do kronične autoimune upale, primarno sinovijalnih membrana uz nastanak staničnog panusa.

Patološkom aktivacijom osteoklasta i oslobađanjem efektornih molekula imunosnih stanica i proteolitičkih enzima dolazi do oštećenja strukture i sastava zglobnih hrskavica, kosti i tetiva te udaljenih organa i tkiva. Perzistentna upala složenim mehanizmima rezultira brojnim sustavnim manifestacijama i ekstraartikularnim očitovanjima RA na gotovo svim organskim sustavima te razvojem teških komorbiditeta i komplikacija poput reumatoidnih pluća, karditisa, vaskulitisa, kaheksije, anemije, ubrzane ateroskleroze, infarkta miokarda, inzulta, limfoma, osteoporoze te depresije. Kumuliranje komplikacija i komorbiditeta u konačnici rezultira razvojem invaliditeta, socijalne disfunkcije i preuranjenom smrću (6).



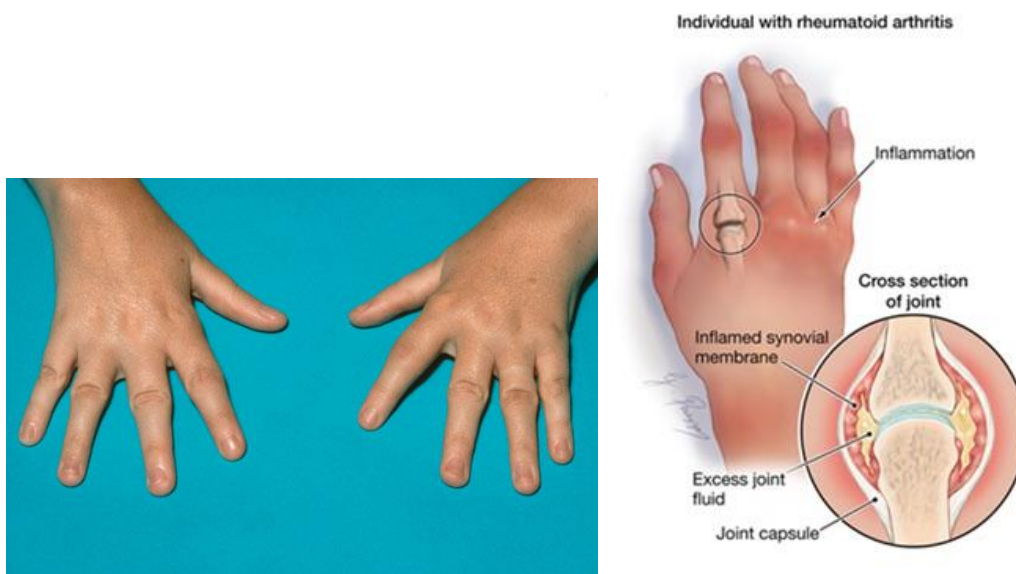
Slika 1. Slika pojednostavljeno prikazuje mogući scenarij etiopatogenetskog razvoja RA kako ga vide Burmester i suradnici (10).

1.5. Klinička slika

Bolest obično počinje jutarnjom zakočenošću, bolnošću i simetričnim otokom malih zglobova šaka i stopala. Umor, opća slabost, depresija i subfebrilitet često prethode pojavi zglobovni simptoma. Upalni proces može zahvatiti bilo koji zglob, no rijetko su zahvaćeni distalni interfalangealni zglobovi, sakroilijakalni zglobovi i lumbalni dio kralježnice. Kronični sinovitis dovodi do strukturnih oštećenja zglobova s posljedičnim gubitkom funkcije (11, 12).

Otekline zglobova je prvi objektivni, vidljivi znak artritisa. Karakteristično je da obično najprije oteknu mali zglobovi obiju šaka i/ili stopala. Otekline su vretenaste i na opip konfluiraju jer ih čini izljev u zglobu, a sinovijalno tkivo prolifera tek poslije (Slika 2).

Najčešće zahvaćeni zglobovi jesu šake (prsti i ručni zglobovi), stopala (prsti i gležnjevi), koljena i laktovi. Ramena i kukovi obično budu zahvaćeni poslije tijekom bolesti.



Slika 2. Prikaz tipičnih promjena na šakama za rani RA.

Preuzeto sa:

<http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/ss/slideshow-ra-overview>

<http://iytm.com/rheumatoid-arthritis-symptoms/>

Razvojem poliartritisa nastaju teške, ali i karakteristične deformacije na zglobovima:

- Prsti na rukama: skreću na ulnarnu stranu, osim palca, gdje metakarpofalangealni zglob skreće u jaku fleksiju, a interfalangealni u hiperekstenziju (poput slova Z). Vidljive su i deformacije poput „rupice za gumb“ ili „labuđeg vrata“ (Slika 3).



Slika 3. Prikaz tipičnih promjena na šakama za kasni RA.

Preuzeto sa:

<http://thehealthycow.blogspot.hr/2012/11/how-to-treat-rheumatoid-arthritis.html>

<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000431.htm>

- Ručni zglob: skretanje šake prema radijalno, a kako su prsti obično u ularnoj devijaciji, šaka bude deformirana u obliku slova Z.
- Laktovi: naginju fleksijskoj kontrakturi, a na ekstenzornoj strani često nastaju potkožni čvorići.
- Ramena: naginju adukcijskoj kontrakturi, zahvaćena obično kasnije.
- Stopala: slične deformacije kao i na šakama. Gležnjevi su otečeni i ograničeno gibljivi.
- Koljena: obično rano zahvaćena obilnim izljevom uz bujanje zglobne čahure, naginju fleksijskoj kontrakturi.
- Kukovi: zahvaćeni poslije, destruktivne promjene opažaju se na glavi femura i acetabulumu.

Od izvanzglobnih promjena, važno je istaknuti:

- Koža: najuočljivije su promjene na koži. Potkožni čvorići susreću se u 20% bolesnika, obično na mjestima gdje se koža pritišće izvana ili iznutra. Može se javiti i vaskulitis malih krvnih žila kože.
- Srce: najvažniji je perikarditis, česte su i nodularne promjene koje mogu uzrokovati smetnje provođenja ili insuficijenciju zaliska.
- Pluća: pleuritis, subpleuralno čvorići, difuzna intersticijska fibroza pluća, poseban oblik afekcije je Caplanov sindrom (u bolesnika koji istovremeno imaju i pneumokoniozu i RA).
- Moguća je i kombinacija RA sa suhim sindromom (Sjögrenov sindrom).
- Periferni živci: česti razvoj sindroma karpalnog kanala, karakteristična je pojava mononeuritisa sa smetnjama osjeta i motorike.
- Pojava sustavnih znakova bolesti: vrućica, umor, mršavljenje.

Tijek bolesti izrazito je dugotrajan, obilježen izmjenjivanjem faza egzacerbacije i remisije. Iako se u fazama remisije klinički simptomi smiruju, svaka egzacerbacija će progresivno oštećivati zahvaćena tkiva i organe. Egzacerbacije i remisije često nastaju spontano (1).

1.6. Dijagnoza

Dijagnoza je ranog RA otežana jer ne postoji patognomonični klinički, radiološki ili imunološki nalaz. Anamnestički podaci (jutarnja ukočenost, bol) i karakterističan fizikalni nalaz simetričnog, sterilnog sinovitisa s tipičnim serološkim nalazima (pozitivnim RF) jasno će upućivati na RA. Od hematoloških poremećaja prisutna je normocitno-normokromna anemija, a od laboratorijskih testova povišeni su C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita (SE) i alfa-2 frakcija u elektroforezi proteina. U oko 75% bolesnika u krvi se nalazi RF, kojeg određujemo testovima aglutinacije ili ELISA testovima (5). RF je nespecifična pretraga jer je pozitivan u 1-5% zdravih ljudi.

Klasični radiogrami još su okosnica dijagnoze, težine, progresije i distribucije bolesti te ocjene terapijskog učinka i indikacije za kirurški zahvat.

Kompjutorska tomografija (CT) ima vrijednost kod oštećenja aksijalnog kostura, temporomandibularnih, sternoklavikularnih, ramenih zglobova i zglobova kukova, kada se želi procijeniti opsežnost lokalnih koštanih promjena.

Magnetna rezonancija (MR) najosjetljivija je metoda, kojom se mogu prikazati erozije i sinovijalna membrana u ranom RA, a apsolutno je indicirana kod sumnje na kompresivnu cervikalnu mijelopatiju.

Dijagnostički ultrazvuk je tehnika koja sve brže prodire u reumatologiju, nezamjenjiv je kod diferencijalnog razlikovanja rupturirane Bakerove ciste i duboke venske tromboze. Koriste se i scintigrafija i artroskopija kojima dobivamo podatke o distribuciji hiperemije, odnosno mogućnost dijagnostičke biopsije.

Funkcionalni status bolesnika određuje se prema specifičnom upitniku aktivnosti svakodnevnog života ili prema funkcionalnim razredima. Funkcionalni indeks odraz je kvalitete života i nezaobilazan segment obrade bolesnika (1).

Za postizanje remisije, bolje kvalitete života i poboljšanje prognoze RA potrebno je razviti model za dijagnozu ranog RA. Prema EULAR-ovim preporukama (*European League Against Rheumatism*) bolesnik sa simptomima RA trebao bi doći do liječnika u razdoblju od šest tjedana od početka simptoma (13).

Budući da bolesnik prvi kontakt ostvaruje s liječnikom obiteljske medicine, neobično je važna pozitivna suradnja liječnika obiteljske medicine i reumatologa (14).

Novi kriteriji EULAR-a (*European League Against Rheumatism*) i ACR-a (*American College of Rheumatology*) iz 2010. bitno olakšavaju dijagnozu (Tablica 1). Za dijagnozu RA potrebno je 6 bodova (15). U prepoznavanju ranog RA može pomoći testiranje anti-CCP protutijela (16).

Tablica 1. Klasifikacijski kriteriji ACR-a/EULAR-a za RA iz 2010. (15).

Zahvaćenost zglobova	0 – 5 bodova
1 veliki zglob	0
2 – 10 velikih zglobova	1
1 – 3 mala zglobova (veliki zglobovi se ne ubrajaju)	2
4 – 10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	5
Serologija	0 – 3 bodova
negativan reumatoidni faktor i negativna protutijela na cikličke citrulinirane peptide	0
niski titar reumatoidnog faktora ili niski titar protutijela na cikličke citrulinirane peptide	2
visoki titar reumatoidnog faktora ili visoki titar protutijela na cikličke citrulinirane peptide	3
Trajanje simptoma	0 – 1 bodova
< 6 tjedana	0
≥ 6 tjedana	1
Reaktanti akutne faze	0 – 1 bodova
normalan C-reaktivni protein ili sedimentacija eritrocita	0
povišeni C-reaktivni protein ili sedimentacija eritrocita	1

1.7. Liječenje

Liječenje reumatoidnog artritisa (RA) trajni je izazov u reumatologiji bez obzira na veliki napredak postignut u tretmanu bolesnika. Remisija aktivnosti bolesti postala je stvarnost za veliki broj bolesnika s RA (17).

Posljednjih godina ciljevi liječenja reumatoidnog artritisa znatno su se promijenili. Dok je nekada cilj bio suzbiti znakove i simptome bolesti, te usporiti strukturna oštećenja zglobova i pripadajućih struktura, danas za cilj postavljamo potpuno odsustvo znakova bolesti, a ako to postignemo, govorimo o remisiji (18). Iako je pojam remisije višeznačan, danas o remisiji u kliničkoj praksi govorimo onda kada je prisutan otok i bolnost jednog ili nijednog zgloba (19), dok se u kliničkim istraživanjima najčešće koristi tzv. DAS (engl. *Disease Activity Score*) 28 ili 44 - logaritamski izračun koji izražava broj bolnih i otečenih zglobova (od ukupno 28, odnosno 44), procjenu aktivnosti bolesti od strane bolesnika i sedimentaciju eritrocita (SE) ili C-reaktivni protein (CRP). Kad je taj izračun < 2,6, govorimo o remisiji.

Osnova uspješnog rezultata liječenja su redovite i česte kontrole (T2T strategija, od engl. *Treating to Target*), sustavna kvantifikacija kliničkih parametara bez obzira na iskaz

bolesnika i dojam liječnika koji mogu biti varljivi. Remisija se može postići i u bolesnika liječenih konvencionalnim sintetskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (csDMARD od engl. *Conventional Synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*) (20) ako su adekvatno primijenjeni.

U Tablici 2. prikazani su odobreni i najviše propisivani lijekovi za RA. Prednost učestale kontrole i definiranog cilja liječenja kroz određeno razdoblje potvrđena je usporedbom primjene različitih strategija. U više kliničkih ispitivanja uvjerljivo je dokazano da se kroz prvih šest mjeseci liječenja u gotovo 50 % bolesnika može postići remisija (17).

Tablica 2. Prijedlog nomenklature lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (20).

Lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD-i) kod RA			
Sintetski DMARD (sDMARD)		Biološki DMARD (bDMARD)	
Konvencionalni sintetski (csDMARD)	Ciljani sintetski (tsDMARD)	Originalni biološki (boDMARD)	Biosimilar (bsDMARD)
Odobreni lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD-i) za RA			
<ul style="list-style-type: none"> • Klorokin • Leflunomid • Metotreksat • Sulfasalazin 	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Adalimumab • Anakinra • Certolizumab pegol • Etanercept • Golimumab • Infliksimab • Rituksimab • Tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Infliksimab

Metotreksat je antagonist folne kiseline koji inhibira sintezu pirimidina i purina, a ima anticitotoksički i antiproliferacijski učinak. Zbog svoje odlične učinkovitosti, djelovanja na usporenje radiološke progresije, dobre podnošljivosti, relativno male toksičnosti i povoljne cijene danas se smatra zlatnim standardom u liječenju RA (21-23).

Ako se unatoč optimalnog liječenja csDMARD-ima ne postigne remisija ili niska aktivnost, tada se u većini smjernica preporučuju biološki lijekovi (24-26).

Prošlo je 60 godina od prve primjene glukokortikoida u liječenju RA, a još uvijek nema konsenzusa o njihovoj dozi i trajanju primjene niti se posebno spominju u preporukama za liječenje, a u kliničkim ispitivanjima dopušteni su u ekvivalentnim dozama manjim od 10 mg prednizolona. Glukokortikoidi su dio gotovo svake inicijalne terapijske strategije zbog svog

brzog i sigurnog učinka, a trebali bi se primjenjivati kao vezna terapija dok se ne postigne remisija. Ako se remisija ne može održati bez glukokortikoida, tada je, prema smjernicama, indicirano propisati biološki lijek (17).

Uvriježeno je mišljenje da je RA kronična bolest koja zahtijeva neku vrstu doživotne terapije. Pomalo se mijenja i taj stav jer ima radova koji potvrđuju da je i kod uznapredovale bolesti moguće dulje razdoblje bez terapije i bez bitnog pogoršanja. Osnova za redukciju doze ili prekid terapije jest stanje remisije upalne aktivnosti koje mora biti stabilno i trajati barem šest mjeseci (27) jer je tada manja mogućnost egzacerbacije.

1.8. Biološka terapija

Napredak u temeljnim istraživanjima i biotehnologiji doveo je do boljeg razumijevanja patogeneze RA, tako da danas imamo cijelu novu skupinu lijekova koju nazivamo biološkom terapijom (od engl. *Biological Response Modifiers*, BRM). Radi se o rekombinantnim proteinima koji se vežu na specifične molekule koje sudjeluju u imunološkom i upalnom procesu. Ta skupina obuhvaća monoklonska protutijela (od engl. *Monoclonal Antibodies*, mAbs), rekombinantne citokine i inhibitore citokina te fuzijske proteine solubilnih receptora (18). U sinovijskoj membrani bolesnika s RA nalaze se povećane količine proupalnih citokina. Ključnu ulogu ima čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α , od engl. *Tumor Necrosis Factor- α*), koji se luči najranije i potiče ekspresiju drugih proupalnih citokina (28). TNF- α je medijator upale, a IL-1 je odgovoran za destruktivne promjene (29).

Blokada TNF- α pokazala se uspješnom u liječenju RA (28, 29). Liječenje antagonistima TNF- α indicirano je i u ranoj i kasnoj fazi RA. Antagonisti TNF- α primjenjuju se samostalno ili uz metotreksat (MTX). Djelotvornost antagonista TNF- α nastaje brzo (najčešće unutar 2 tjedna od početka primjene) i postojana je tijekom primjene, te rezultira kako poboljšanjem simptoma i znakova bolesti (unutar 8-12 tjedana) tako i usporavanjem, pa čak i zaustavljanjem radiološke progresije (30). Od potencijalno težih nuspojava ovih lijekova moguće je obolijevanje od tuberkuloze (18).

1.8.1. Etanercept

Etanercept je biološki lijek ciljano namijenjen vezanju na TNF- α u svrhu liječenja RA. Riječ je o proteinskoj molekuli koja sadrži dva humana solubilna TNF receptora p75 vezana na fragment Fc humanog IgG1, te tako inhibira i neutralizira djelovanje cirkulirajuće molekule TNF- α . Placebo-kontrolirana, dvostruko-slijepa, randomizirana klinička istraživanja pokazala

su dobru učinkovitost tog lijeka na aktivnost bolesti i progresiju oštećenja zglobova (31). Preporučena doza za odrasle je 50 mg supkutano tjedno, a primjenjuje se i kod djece. Etanercept se pokazao učinkovitiji od MTX-a u brzini postizanja kliničkog učinka i usporenja radioloških promjena bolesnika s ranim aktivnim RA (32). U kliničkoj praksi lijek se primjenjuje onda kada se s DMARD lijekovima ne postigne remisija, sam ili u kombinaciji s MTX-om, što je učinkovitije.

1.8.2. Infliksimab

Infliksimab je kimeričko (humano/mišje) monoklonsko protutijelo na TNF- α koje se primjenjuje intravenski. Ono se veže za ljudski TNF- α s visokim afinitetom i specifičnošću te neutralizira njegovu biološku aktivnost. Monoterapija infliksimabom, kao i ona u kombinaciji s metotreksatom u svim kliničkim istraživanjima pokazala je znatno veću djelotvornost nego placebo ili sam MTX (33, 34). Smatra se da je bolji klinički odgovor bolesnika koji primaju infliksimab s MTX-om rezultat stabilnije serumske koncentracije infliksimaba kod ponavljanih davanja jer MTX značajno smanjuje formiranje protutijela na mišje dijelove molekule, te je stoga preporuka da se infliksimab primjenjuje uz MTX, a najčešće u dozi 3 mg/kg svakih 8 tjedana, iako ima i drugih modaliteta.

1.8.3. Adalimumab

Adalimumab je potpuno humano protutijelo na TNF- α . Učinkovitiji je u kombinaciji s MTX-om (ili drugim DMARD-om), iako se može primjenjivati i sam. Dokazano inhibira radiološku progresiju učinkovitije od MTX-a. Primjenjuje se supkutano u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Dobro se podnosi, a nuspojave su mu slične kao i ostalim lijekovima iz ove skupine (35).

1.8.4. Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je pegilirani inhibitor TNF- α . Kliničko istraživanje pokazalo je da u kombinaciji s MTX-om brzo i značajno poboljšava kliničke znakove i simptome RA, inhibira progresiju strukturnih oštećenja te poboljšava fizičke funkcije i kvalitetu života u bolesnika s aktivnim RA u kojih ranije primijenjen MTX nije imao željeni učinak (36). Dodatne kliničke prednosti povezane su s niskom stopom reakcija na mjestu ubrizgavanja lijeka, a njegov sigurnosni profil u skladu je s drugim inhibitorima TNF- α .

1.8.5. Golimumab

Golimumab je potpuno humano protutijelo na TNF- α dobiveno iz transgeničnih miševa. Primjenjuje se jednom mjesečno u dozi od 50 mg supkutanom injekcijom. U kliničkim istraživanjima pokazao je superiornost (naročito u kombinaciji s MTX-om) u bolesnika kod kojih se MTX pokazao neučinkovit, ali i u onih koji ranije nisu dobivali MTX te u onih kod kojih su se anti-TNF- α lijekovi pokazali neučinkovitima (37).

1.8.6. Tocilizumab

Osim anti-TNF- α lijekova u liječenju RA koristimo i biološke lijekove drugog mehanizma djelovanja. Tocilizumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na receptor za IL-6, a IL-6 ima važnu ulogu u patofiziologiji RA. Njegova djelotvornost i učinkovitost na smanjenje radiološke progresije dokazana je brojnim kliničkim studijama, kako u bolesnika koji su ranije primali MTX ili anti-TNF- α lijek, tako i u bolesnika koji ranije nisu bili liječeni (38). Primjenom ovog lijeka značajno se poboljšavaju i izvanzglobne manifestacije RA, kao što su anemija i umor. Općenito gledajući, tocilizumab ima dobro definiran i zadovoljavajući sigurnosni profil.

1.8.7. Rituksimab

Terapijska stremljenja u liječenju RA usmjerena su i na limfocite B. Rituksimab je kimeričko monoklonsko protutijelo usmjereno na CD20, površinski biljeg limfocita B koji se nalazi u svim stadijima sazrijevanja limfocita B, osim ranog pro-B-limfocita i plazma stanica. Učinkovit je u liječenju RA, tj. u postizanju odgovora ACR 20, 50 i 70, kako nakon neuspjeha anti-TNF- α lijekova (39), tako i nakon neuspjeha MTX. Dokazano usporava radiološku progresiju bolesti (40). Meta analiza *Cochrane library* pokazala je da je sigurnosni profil rituksimaba jednak profilu inhibitora TNF- α (41).

Osobitosti, doze i način davanja bioloških lijekova nalaze se u tablici 3.

Tablica 3. Biološki lijekovi za liječenje RA (18).

Lijek	Tip biološke terapije	Cilj	Način primjene	“Loading” protokol	Doza održavanja
Infliksimab (Remicade)	Mišje/humano kimeričko antitijelo	TNF alfa	IV	Da	3- 5 mg/kg TT, 3- 8 tjedana
Etanercept (Enbrel)	Receptor fuzijskog proteina	TNF alfa	SC	Ne	50 mg tjedno
Adalimumab (Humira)	Humano antitijelo	TNF alfa	SC	Ne	40 mg svaka dva tjedna
Certolizumab pegol (Cimzia)	Pegilirani Fab’ fragment humanog antitijela	TNF alfa	SC	Da	200 mg svaki drugi tjedan ili 400 mg mjesečno
Golimumab (Simponi)	Humano antitijelo	TNF alfa	SC	Ne	50 mg mjesečno
Rituksimab (Mabthera)	Mišje/humano kimeričko antitijelo	CD20 + B-limfociti	IV	Ne	2 x 1000 mg unutar 2 tjedna, potom svakih 6-12 mjeseci
Tocilizumab (RoActemra)	Humano antitijelo	IL-6 receptor	IV ili SC	Ne	4 - 8 mg/kg svaka 4 tjedna 162 mg tjedno

1.9. Prognoza bolesti

Očekivani životni vijek bolesnika s RA kraći je za 3 do 18 godina, a povezan je s povećanim mortalitetom (11, 12). Petogodišnje preživljenje bolesnika s RA u kojih je zahvaćeno više od 20 zglobova osamdeset postotnim ograničenjem uobičajenih aktivnosti jest 40 do 60 %, što je usporedivo s preživljenjem bolesnika s trostrukom koronarnom prenosnicom ili IV. stadijem Hodgkinove bolesti. Polovica bolesnika postaje radno nesposobnima tijekom 10 godina trajanja bolesti, a nakon 20 godina trajanja bolesti u 80 % bolesnika razvija se invalidnost. Bolesnici s RA imaju trostruko veće izravne medicinske troškove te učestalije hospitalizacije i izostajanje s posla u odnosu na opću populaciju (42, 43). Gotovo 60 % bolesnika mlađih od 65 godina postaju radno nesposobni, što je uglavnom posljedica loše liječene bolesti (44, 45).

Čimbenici koji utječu na prognozu bolesti jesu ženski spol, pozitivna protutijela na cikličke citrulinirane peptide (anti CCP), visoke vrijednosti sedimentacije eritrocita (SE) i reumatoidnog faktora klase IgM (IgM RF) (46).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je dobiti podatke o stopi ostanka bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su na biološkoj terapiji odgovarajućim lijekom na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju u sklopu Kliničkog bolničkog centra Split, usporediti učinkovitost i tolerabilnost pojedinih lijekova u liječenju ove bolesti. Krajnji cilj bio je i usporediti dobivene rezultate s rezultatima već provedenih svjetskih studija.

3. MATERIЈAL I METODE

3.1. Definicija istraživanja

S obzirom na pristup, provedeno istraživanje se ubraja u teorijska istraživanja, a s obzirom na vremensku orijentaciju u retrospektivna.

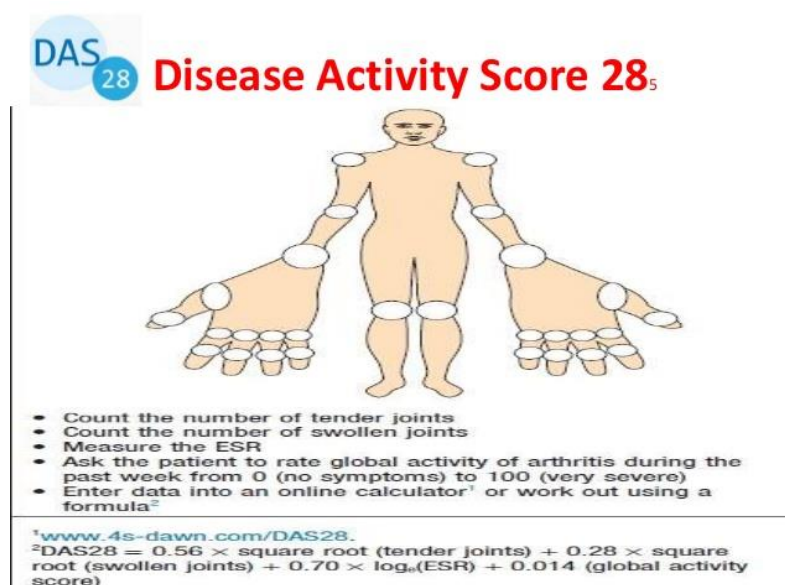
Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju kao jednom od opservacijskih istraživanja.

3.2. Ispitanici

Promatrano je 86 pacijenata oboljelih od RA i liječenih u Kliničkom bolničkom centru Split. Istraživanje je obuhvatilo razdoblje od svibnja 2006. do kraja 2015. godine.

Kriteriji uključenja su:

- Novi kriteriji EULAR-a i ACR-a iz 2010. (Tablica 1) (15).
- Kriteriji određivanja težine i aktivnosti bolesti prema općeprihvaćenim upitnicima za RA kao što su HAQ - *Health Assessment Questionnaire* (funkcionalni status) i DAS28 - *Disease Activity Score* (ocjena aktivnosti bolesti na 28 zglobova)



Slika 4. Princip računanja DAS28 – indeksa aktivnosti bolesti.

Preuzeto sa:

<http://www.slideshare.net/DrSmashAMC/rheumatoid-arthritis-42941451>

Kriteriji isključenja:

- Bolesnici s RA koji nisu na terapiji biološkim lijekovima
- Bolesnici s psorijatičnim artritisom (PsA), ankilozantnim spondilitisom (AS) i nediferenciranim spondiloartritisima (SpA) koji su na terapiji biološkim lijekovima.

3.3. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podaci su prikupljeni pomoću arhive povijesti bolesti bolesnika na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split, koji su onda ubačeni u Registar reumatskih bolesnika (<https://hrd-registar.hr/>).

Iz povijesti bolesti prikupljeni su različiti podaci kao što su: dob, spol, točna dijagnoza, vrijeme kada je bolest dijagnosticirana to jest duljina trajanja bolesti, vrijeme početka i završetka terapije prvim biološkim lijekom, razlog odustajanja od prve terapije, duljina ostanka na terapiji sljedećim (drugim ili trećim) biološkim lijekom te razlozi potencijalnog odustajanja od njihove primjene.

Prikupljeni podaci su potom uneseni u programski paket Microsoft Excel. Za potrebe statističke analize korištene su metode deskriptivne analize te Kruskal-Wallisov ANOVA test, a sama analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 12. Razina statističke značajnosti zaključivanja postavljena je na $p < 0.05$.

3.5. Etičko odobrenje

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split dalo je potrebnu dozvolu za provedbu istraživanja.

4. REZULTATI

U ovo presječno istraživanje uključeno je 86 bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA). U Tablici 4 i Tablici 5 prikazana je raspodjela bolesnika prema dobi.

Prosječna starosna dob pacijenata je 49.53 ± 14.16 godina, uz koeficijent varijacije ($28.59\% < 30\%$), Tablica 4. Najmlađi pacijent je imao 19 godina, dok je najstariji imao 78 godina. Polovica bolesnika je mlađa ili ima 52 godine, dok polovica ispitanika ima 52 ili više godina.

Tablica 4. Starosna dob bolesnika na biološkoj terapiji u RA.

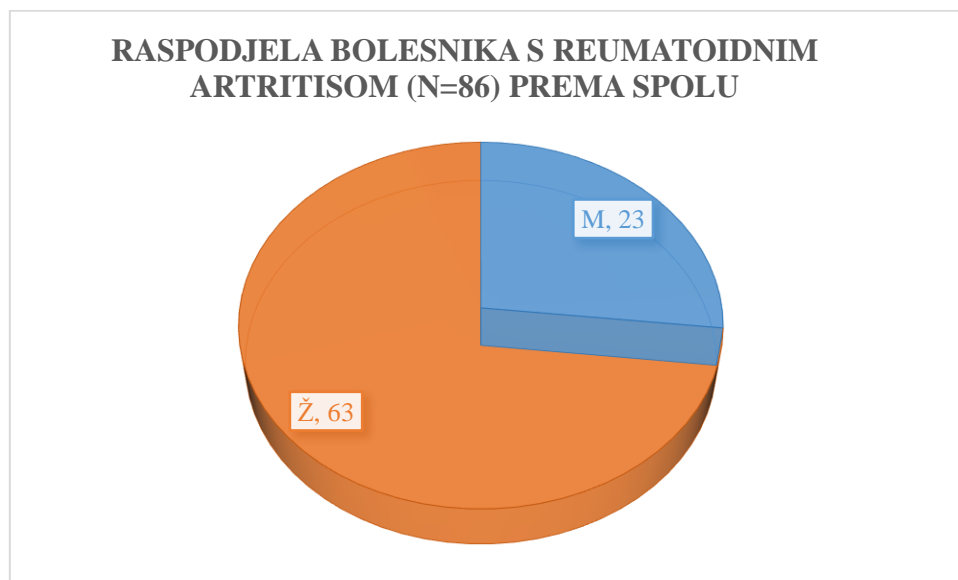
	Broj (N)	Prosjek	Medijan	Minimum	Maksimum	Std. dev.	Koef. var. (%)
STAROST	86	49.53	52	19	78	14.16	28.59

64% bolesnika bilo u starosnoj skupini od 31 do 60 godina, od toga 80% žena. 13% bolesnika je u starosnoj skupini od 18 do 30 godina, dok 23% u starosnoj skupini iznad 60 godina, Tablica 5.

Tablica 5. Raspodjela bolesnika s RA prema dobnim skupinama.

Dob (godine)	Muškarci (N)	Žene (N)	Ukupno
18-30	6	5	11
31-60	11	44	55
>60	6	14	20

Na slici 5 prikazana je raspodjela bolesnika oboljelih od RA prema spolu.



Slika 5. Raspodjela bolesnika prema spolu.

Od ukupnog broja bolesnika koji su sudjelovali u ovom istraživanju (N=86), 63 (73%) su bile žene, a 23 (27%) muškarca. Omjer žena u odnosu na muškarce je 2,74 : 1.

Tablica 6 prikazuje prosječno trajanje biološke terapije svakog pojedinog lijeka u mjesecima. Također prikazuje i broj bolesnika koji su koristili određeni lijek. U najviše slučajeva je korišten lijek adalimumab (41 bolesnik), etanercept (36 bolesnika) i tocilizumab (22 bolesnika), a lijek ustekinumab uopće nije korišten.

Pacijenti su najduže koristili lijek rituksimab (prosječno trajanje 41 ± 34 mjeseca), potom etanercept (29 ± 23 mjeseca) pa adalimumab (24 ± 25 mjeseci), a lijek ustekinumab nisu koristili, Tablica 6.

Tablica 6. Prosječno trajanje biološke terapije u RA (u mjesecima).

Lijek	Broj (N)	Prosjek (\pm standardna devijacija)	Medijan (min-max)	Koef. var. (%)
Adalimumab (Humira)	41	24 \pm 25	14 (1-103)	104
Certolizumab (Cimzia)	1	6 \pm 0	6 (6-6)	
Etanercept (Enbrel)	36	29 \pm 23	24 (3-91)	78
Golimumab (Simponi)	11	15 \pm 15	10 (2-44)	102
Infliksimab (Remicade, Inflectra, Remsima)	14	25 \pm 21	23 (4-72)	82
Rituksimab	9	41 \pm 34	37 (5-96)	83
Tocilizumab (Roactemra)	22	18 \pm 12	20 (2-48)	66
Ustekinumab	0			

Međutim kod interpretiranja ovih rezultata treba biti oprezan, jer se odnosi samo na pacijente koji su koristili pojedinu vrstu lijeka (tj. prosjek se ne odnosi na sve pacijente s RA dijagnozom). Koeficijent varijacije je kod svih lijekova izuzev ustekinumaba i certolizumaba (Cimzia) velik (veći od 30 %), iz čega se može zaključiti da su razlike u korištenju lijeka među pacijentima velike, tj. velika je disperzija.

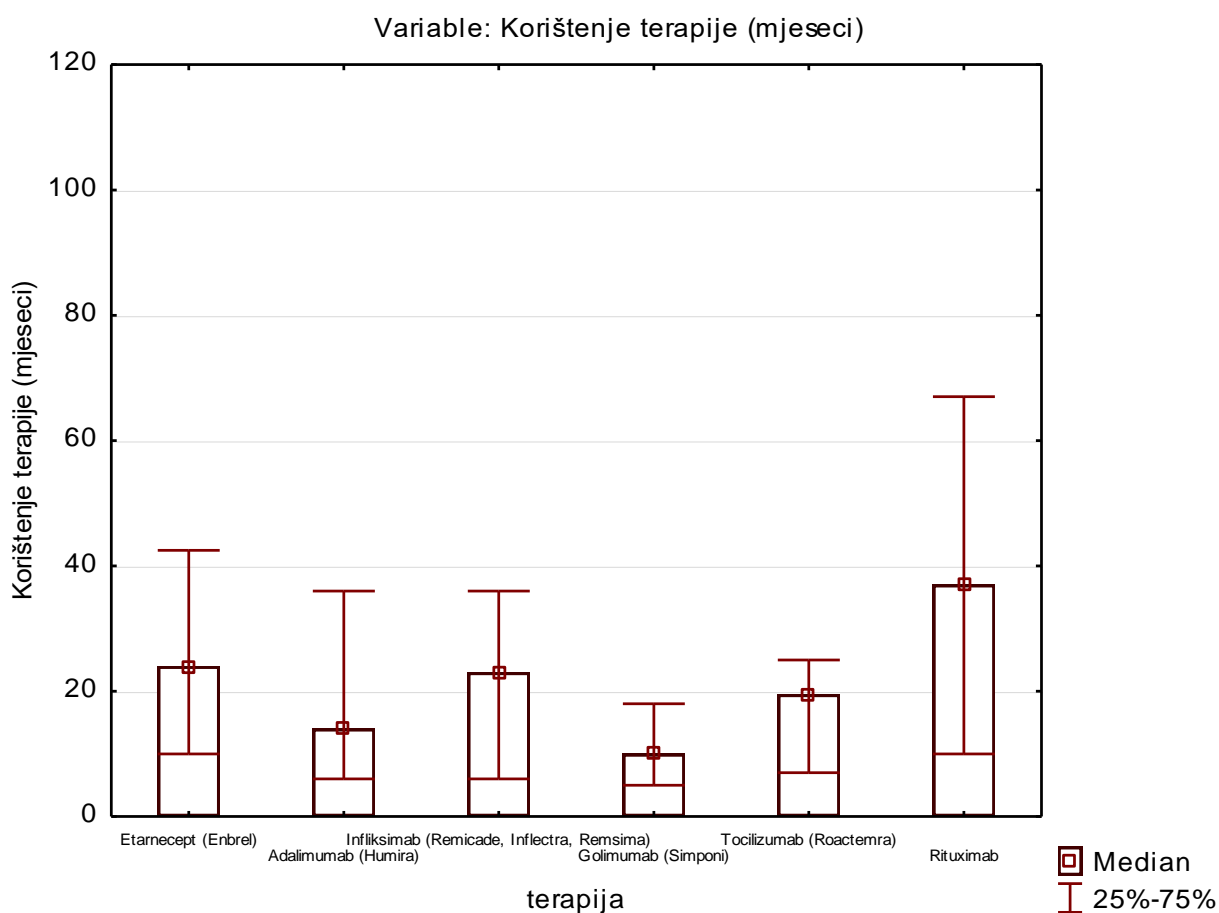
Neki pacijenti su koristili jedan biološki lijek, dok su neki u toku liječenja koristili dva ili više lijekova.

Analizirali smo duljinu korištenja pojedinog biološkog lijeka.

Testiranje razlike u razdoblju korištenja s obzirom na biološku terapiju

- varijable nisu normalno distribuirane
- ispuštaju se terapije s malo opažanja (certolizumab i ustekinumab)

Na temelju rezultata Kruskal-Wallis ANOVA testa pri empirijskoj signifikantnosti 16,61% može se donijeti zaključak da ne postoji statistički značajna razlika u trajanju biološke terapije s obzirom na korištenu terapiju ($p=0,166$).



Slika 6. Prosječno trajanje biološke terapije svakog pojedinog lijeka u RA.

Istraženi su i razlozi prekida terapije te stopa neuspješnosti svakog pojedinog biološkog lijeka što prikazuje tablica 7.

Biološki lijek s najvećim postotkom neuspješnosti liječenja je infliksimab (71,43%), dok je rituksimab lijek koji ni u jednom slučaju nije prekinut kao terapija te kao takav najuspješniji, Tablica 7. Razlozi neuspjeha terapije podijeljeni su u 3 skupine: neučinkovitost, nuspojava i oboje, Tablica 7. Ni u jednom slučaju razlog nije bio i neučinkovitost i nuspojava istovremeno.

Tablica 7. Razlozi prekida biološke terapije u RA.

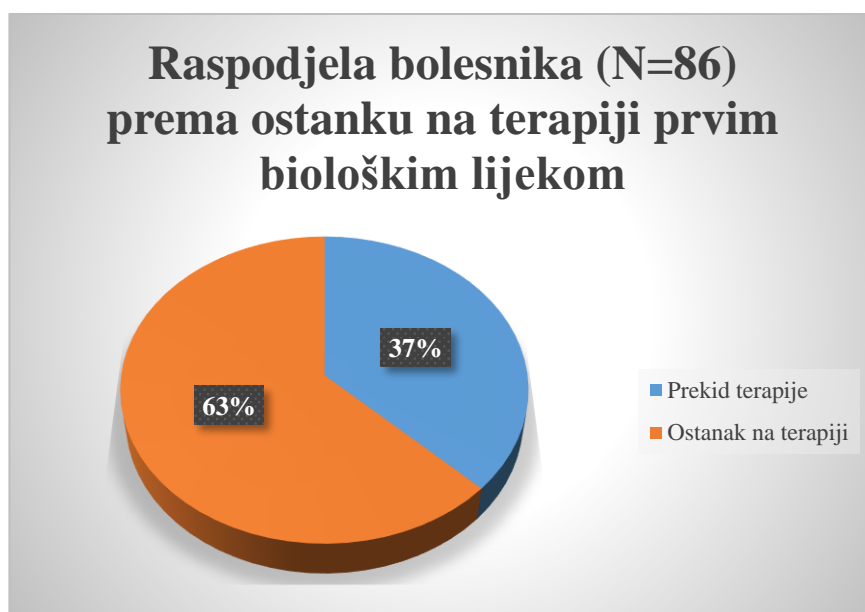
LIJEK	RA (UKUPNO)	OD TOGA POSTOJAO NEUSPJEH	% NEUSPJEŠ NIH	RAZLOG NEUSPJEHA		
				Neučinkov itost	Neučinkov itost i nuspojava	Nuspojava
Etanercept	36	14	38.89%	12	0	2
Adalimumab	41	15	36.59%	11	0	4
Infliksimab	14	10	71.43%	7	0	3
Golimumab	11	6	54.55%	6	0	0
Certolizumab	1	0	0.00%	0	0	0
Tocilizumab	22	4	18.18%	2	0	2
Rituksimab	9	0	0.00%	0	0	0
Ustekinumab	0	0	-	0	0	0

Tablica 8 prikazuje razlike u uspješnosti biološke terapije izražene u p vrijednostima. S obzirom da je certolizumab korišten u samo jednom slučaju, a ustekinumab nije uopće korišten, uspješnost tih lijekova u liječenju RA nismo analizirali. Etanercept i adalimumab, kao najčešće korišteni lijekovi, međusobno se ne razlikuju u stopi uspješnosti, odnosno stopi prekida terapije ($p=0,417$), dok su u odnosu na infliksimab oba značajno uspješniji ($p=0,019$ i $p=0,012$). Rituksimab je značajno uspješniji od etanercepta ($p=0,0012$), adalimumaba ($p=0,0015$), infliksimaba ($p=0,000$) i golimumaba ($p=0,012$), dok u odnosu na tocilizumab nema značajne razlike u uspješnosti ($p=0,085$). Još valja istaknuti lijek tocilizumab, koji je značajno uspješniji od etanercepta ($p=0,049$), infliksimaba ($p=0,000$) i golimumaba ($p=0,016$), dok od već navedenog rituksimaba i adalimumaba ($p=0,065$) nema značajne razlike u uspješnosti u liječenju RA.

Tablica 8. Usporedba uspješnosti biološke terapije izražena u p vrijednostima.

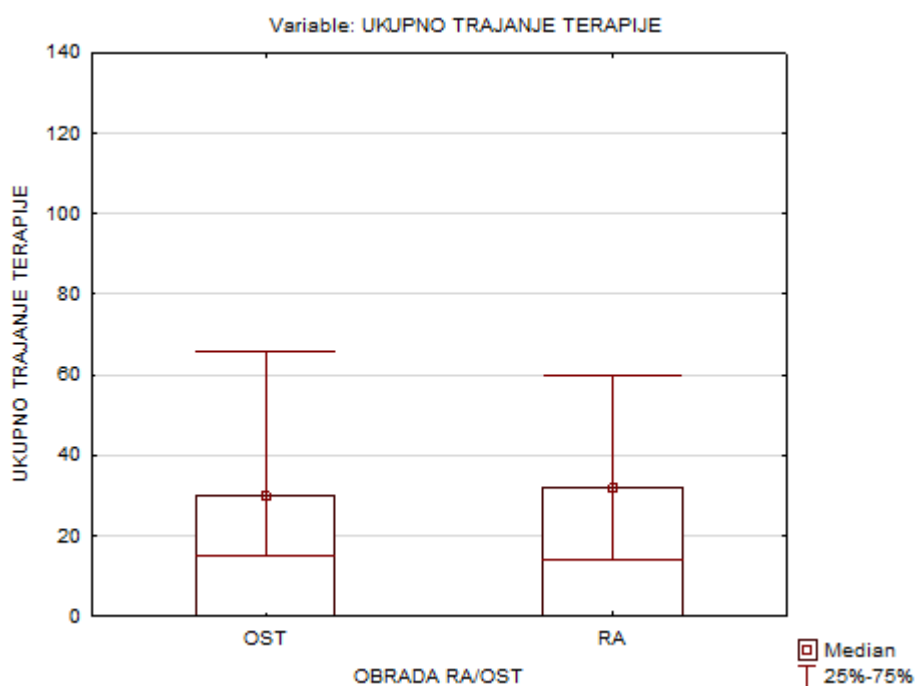
LJEK	Etanercept	Adalimumab	Infliksimab	Golimumab	Certolizumab	Tocilizumab	Rituksimab	Ustekinumab
Etanercept	-							
Adalimumab	0,417	-						
Infliksimab	0,019	0,012	-					
Golimumab	0,179	0,141	0,149	-				
Certolizumab	-	-	-	-	-			
Tocilizumab	0,049	0,065	0,000	0,016	-	-		
Rituksimab	0,012	0,015	0,000	0,004	-	0,085	-	
Ustekinumab	-	-	-	-	-	-	-	-

Rezultati ovog rada ukazuju da 63% ispitanika ostaje na terapiji prvim biološkim lijekom, dok manji dio (37%) prekida terapiju prvim biološkim lijekom koja se potom mijenjala jednom ili više puta (Slika 7). Kao posljedica toga, od ukupno primijenjena 133 različita tretmana biološke terapije u navedenom razdoblju, njih 47 (35,3%) je primijenjeno kao drugi, treći ili sljedeći biološki lijek.



Slika 7. Raspodjela bolesnika s RA prema ostanku na terapiji prvim biološkim lijekom.

Uspoređena je i stopa ostanka na biološkoj terapiji bolesnika s RA u odnosu na neke druge reumatske bolesti, kao što su psorijatični artritis (PsA), ankilozantni spondilitis (AS) i nediferencirani spondiloartritis (SpA), koji svi spadaju u seronegativne spondiloartropatije, no nisu pronađene razlike između RA i drugih reumatskih bolesti ($p=0,927$, Slika 8) .



Slika 8. Usporedba trajanja biološke terapije u RA i ostalim reumatskim bolestima.

5. RASPRAVA

Reumatoidni artritis (RA) jest kronična bolest nepoznata uzroka koja zahvaća više organskih sustava. Karakteristično je obilježje RA perzistirajući sinovitis koji najčešće simetrično zahvaća periferne zglobove. Upala uzrokuje destrukciju hrskavice i koštane erozije, što je glavna karakteristika bolesti. Tijek bolesti vrlo je varijabilan: bolesnici mogu imati blagi oligoartritis ili teški progresivni poliartritis s teškim oštećenjem (1). Liječenje RA trajni je izazov u reumatologiji bez obzira na veliki napredak postignut u tretmanu bolesnika. Remisija aktivnosti bolesti postala je stvarnost za veliki broj bolesnika s RA (17).

Iz tog razloga je i provedeno ovo istraživanje, koje svoj naglasak stavlja na liječenje RA, koje je često mukotrpno i doživotno, bez garancije uspjeha. RA, kao autoimuna bolest je i u ovom istraživanju bio češći u žena, nego u muškaraca, i to u omjeru 2,74:1. Taj omjer je u skladu s podacima iz svjetske literature, koji navode omjer 2-3:1 (3). Što se tiče epidemioloških podataka, u ovoj studiji 77% bolesnika imalo je manje od 60 godina pri nastupu bolesti, što čini 3,3 puta veću incidenciju u bolesnika mlađih od 60 godina, dok je u drugoj studiji incidencija RA bila 4-5 puta viša u mlađih od 50 godina. Ista studija navodi kako se u starijih od 60 godina omjer među spolovima smanjuje na 2:1. (47). U ovom istraživanju omjer spolova u bolesnika starijih od 60 godina je 2,33:1 u korist žena.

Središnji dio ovog istraživanja bio je utvrditi prosječnu stopu ostanka na terapiji biološkim lijekovima u RA. Rezultati su pokazali da je lijek s najduljom prosječnom stopom ostanka rituksimab s prosjekom od 41 mjesec (3,42 godine), slijedi ga etanercept s 29 mjeseci (2,42 godine), infliksimab s 25 mjeseci (2,08 godina), adalimumab s 24 mjeseca (2 godine), tocilizumab s 18 mjeseci (1,5 godina), golimumab s 15 mjeseci (1,25 godina) i certolizumab s najkraćom prosječnom stopom ostanka od 6 mjeseci (0,5 godina). Prema nedavno objavljenoj španjolskoj studiji, prosječna retencija bioloških lijekova za infliksimab iznosila je 2,1 godinu, za etanercept 1,84 godine, za adalimumab 3,05 godina, dok je za rituksimab iznosila 1,2 godine (48). Jedna japanska studija također se bavila prosječnim trajanjem biološke terapije u RA, a prema njenim podacima, prosječno trajanje terapije tocilizumabom iznosilo je 2,5 godina, infliksimabom 1,9 godina, etanerceptom 2,9 godina te adalimumabom 1,3 godine (49). Nekoliko studija bavile su se samo retencijom triju lijekova, etanercepta, adalimumaba i infliksimaba. Jedna je pokazala kako je prosječno trajanje terapije etanerceptom (45 mjeseci) značajno dulje u odnosu na adalimumab (31 mjesec) i infliksimab (23 mjeseca) (50). Druga je također pokazala značajno dulje prosječno trajanje terapije etanerceptom (3,1 godinu) u odnosu na adalimumab (2,6 godina) i infliksimab (2,7 godina) (51).

Ovo istraživanje je pokazalo kako je najčešće korišteni lijek adalimumab (31%), zatim slijede etanercept (27%), tocilizumab (16,5%), infliksimab (10,5%), golimumab (8%), rituksimab (7%) i certolizumab (1 bolesnik), a ustekinumab nije uopće korišten. Međutim kod interpretiranja ovih rezultata treba biti oprezan, jer se odnosi samo na pacijente koji su koristili pojedinu vrstu biološkog lijeka (tj. prosjek se ne odnosi na sve pacijente s RA dijagnozom). Iz rezultata ovog istraživanja možemo zaključiti da je najrjeđe korišteni biološki lijek rituksimab. Koeficijent varijacije je kod svih lijekova izuzev ustekinumaba i certolizumaba (Cimzia) velik (veći od 30 %), iz čega se može zaključiti da su razlike u korištenju lijeka među pacijentima velike, tj. velika je disperzija. Neki pacijenti su koristili jedan biološki lijek, dok su neki u toku liječenja koristili dva ili više lijekova te iz tog razloga imamo 133 terapije, a 86 bolesnika. Usporedbe radi, u već spomenutoj španjolskoj studiji adalimumab je također najčešće korišteni lijek (33%), zatim ga slijedi etanercept (24,4%), a potom infliksimab i rituksimab (48).

Istražena je i stopa uspješnosti, odnosno stopa prekida administracije pojedinih bioloških lijekova. Lijek s najmanjom stopom prekida terapije je rituksimab, koji ni u jednom slučaju nije prekinut. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je taj lijek značajno uspješniji od svih uspoređivanih lijekova, osim od tocilizumaba. Etanercept i adalimumab, kao najčešće korišteni lijekovi, međusobno se ne razlikuju u stopi uspješnosti, odnosno prekidu terapije, dok su u odnosu na infliksimab oba značajno uspješniji. Zanimljivo, jedna studija je pokazala kako rituksimab ima veću stopu prekida terapije, nego TNF- α inhibitori. Ista studija je također pokazala kako je najveći rizik za prekidom terapije kod terapije infliksimabom (48), što potvrđuje i naše istraživanje.

Razlozi prekida terapije, podijeljeni su u 3 skupine: neučinkovitost, nuspojava i oboje. Ni u jednom slučaju razlog nije bio i neučinkovitost i nuspojava istovremeno. Lijek s najvećim brojem neučinkovitosti bio je etanercept (12 bolesnika), a lijek s najviše nuspojava bio je adalimumab (4 bolesnika). Od nuspojava u bolesnika iz našeg istraživanja, valja istaknuti eozinofiliju na etanercept u 2 slučaja; infuzijsku reakciju u obliku crvenila i reaktivne hipertenzije, bol u prsima kroz tjedan dana te subfebrilitet uz suhi kašalj na infliksimab (3 slučaja), leukopeniju i limfocitni sijaloadenitis parotide na tocilizumab (2 slučaja), sideropeničnu anemiju, mučninu i povraćanje, fibrotoraks i alergijsku reakciju (vasculitis cruris) na adalimumab (4 slučaja). Jedan od limitirajućih čimbenika ovog istraživanja bio je mali broj nuspojava. Usporedbe radi, jedna studija je uspoređivala razloge prekida terapije između tocilizumaba kao jedne skupine i TNF- α inhibitora (etanercept, adalimumab i infliksimab) kao druge. S obzirom na nuspojave, nije nađena značajna razlika među skupinama,

ali s obzirom na neučinkovitost, studija je pokazala kako je tocilizumab značajno rjeđe neučinkovit od TNF- α inhibitora (49).

Za kraj, uspoređeno je i trajanje biološke terapije u RA prema ostalim reumatskim bolestima kao što su psorijatični artritis (PsA), ankilozantni spondilitis (AS) i nediferencirani spondiloartritis (SpA), koji spadaju u spondiloartropatije. U ovom istraživanju nismo pronašli razliku u trajanju biološke terapije RA spram ostalih reumatskih bolesti, dok ostale svjetske studije naime pokazuju drugačije rezultate. Prema tim studijama, stopa ostanka na biološkoj terapiji u RA značajno je niža u odnosu na spondiloartropatije (51-53).

6. ZAKLJUČCI

U ovo presječno istraživanje uključeno je 86 bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji su liječeni na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split u razdoblju od svibnja 2006. do kraja 2015. godine. Analizom rezultata možemo donijeti sljedeće zaključke:

1. Reumatoidni artritis, kao autoimuna bolest je i u ovom istraživanju češći u žena, nego u muškaraca, i to u omjeru 2,74:1.
2. Lijek s najduljom prosječnom stopom ostanka u liječenju bolesnika s RA je rituksimab (41 ± 34 mjeseci), potom etanercept (29 ± 23 mjeseci) i adalimumab (24 ± 25 mjeseci), a lijek ustekinumab nisu koristili.
3. Ne postoji značajna razlika u trajanju terapije s obzirom na korištenu terapiju.
4. Lijek s najvećim postotkom neuspješnosti liječenja je infliksimab (71,43%), dok je rituksimab lijek koji ni u jednom slučaju nije prekinut kao terapija.
5. Najčešće korišteni lijekovi u liječenju RA su adalimumab (31%) i etanercept (27%), a rituksimab je najrjeđe korišten (7%) od bioloških lijekova koji su uključeni u analizu.
6. S obzirom na prosječno trajanje biološke terapije nema značajne razlike između trajanja liječenja reumatoidnog artritisa i spondiloartropatija.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Anić B, Markeljević J. Reumatske bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1369-422.
2. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. Am J Manag Care. 2014;20(7 Suppl):S128-35.
3. Shah A, St Clair EW. Rheumatoid Arthritis. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, i sur. Harrison's principles of internal medicine. 19.izd. New York: McGraw Hill; 2015. Str. 2136-49.
4. Jalil SF, Arshad M, Bhatti A, Ahmad J, Akbar F, Ali S, i sur. Review - Rheumatoid arthritis: What have we learned about the causing factors? Pak J Pharm Sci. 2016;29(2):629-45.
5. Vergles JM, Reumatske bolesti. U: Petrac D, i sur. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 410-4.
6. Anić B, Mayer M. Patogeneza reumatoidnog artritisa. Reumatizam. 2014;61:19-23.
7. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, i sur. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. Arthritis Rheum. 2004;50:380-6.
8. Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. Arthritis Res Ther. 2009;11:238.
9. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, Kolfenbach JR, Zerbe GO, Sokolove J, i sur. Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA). Ann Rheum Dis. 2013;72:901-7.
10. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:77-88.
11. Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology. 13. izd. Vol. I. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
12. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2001;358:903-11.

13. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, i sur. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45.
14. Perković D, Martinović Kaliterna D, Marasović Krstulović D, Botić I, Borić K, Radić M. Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam*. 2014;61:24-30.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8.
16. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Rönnelid J, i sur. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R13.
17. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Reumatizam*. 2014;61:55-9.
18. Novak S, Tatjana Z, Ravlić-Gulan J. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Medicina fluminensis*. 2012;4:414-21.
19. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 2):86-8.
20. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5.
21. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 1993;36:613-9.
22. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MA, Huizinga TW, Kruijsen MW, i sur. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:423-6.
23. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, i sur. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying

antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-9.

24. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509.

25. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, i sur. 2012 update of the 2008 american college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625-39.

26. Babić-Naglić D, Anić B, Čikeš N, Novak S, Grazio S, Morović-Vergles J, i sur. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam*. 2013;60(1):47-51.

27. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, i sur. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-9.

28. Morović-Vergles J. Patofiziologija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:15-7.

29. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:22-7.

30. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S, Martinović Kaliterna D, i sur. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010;57:29-35.

31. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.

32. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;43:1586-92.

33. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:593-614.

34. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW. Infliximab and metotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
35. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, i sur. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
36. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijtens K, i sur. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804.
37. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1: CD008341.
38. Patel AM, Moreland LW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:263-78.
39. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, i sur. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
40. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, i sur. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216–21.
41. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, i sur. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008794.
42. Felts W, Yelin E. The economic impact of the rheumatic diseases in the United States. *J Rheumatol.* 1989;16:867-84.

43. Lipsky PE, Kavanaugh, A. The impact of pharmacoeconomic considerations on the utilization of novel anti-rheumatic therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(Supl 2):41-4.
44. Keating GM, Jarvis B. Management of rheumatoid arthritis: defining the role of Etanercept. *Disease Management & Health Outcomes*. 2002;10:17-39.
45. Lubeck DP. The economic impact of arthritis. *Arthritis Care Res*. 1995;8:304-10.
46. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, i sur. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:212-7.
47. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun;1069:212-22.
48. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Rosales Z, Gomez A, Lamas JR, Pato E, i sur. Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Scand J Rheumatol*. 2016;26:1-5.
49. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, i sur. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253-9.
50. Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM, i sur. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biotherapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):352-9.
51. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, i sur. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1179-84.
52. Biggioggero M, Favalli EG. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res*. 2014;75 Suppl 1:S38-41.

53. Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R72.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je dobiti podatke o stopi ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih u dnevnoj bolnici Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju u sklopu Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split, usporediti učinkovitost i tolerabilnost pojedinih bioloških lijekova u liječenju ove bolesti.

MATERIJAL I METODE: U ovom presječnom istraživanju uključeno je 86 pacijenata oboljelih od RA i liječenih u KBC-u Split. Istraživanje je obuhvatilo razdoblje od svibnja 2006. do kraja 2015. godine. Podaci su prikupljeni pomoću arhive povijesti bolesti. Kriteriji uključanja su bili Eular i ACR kriteriji iz 2010. godine te kriteriji prema općeprihvaćenim upitnicima za RA kao što su HAQ - *Health Assessment Questionnaire* i DAS28 - *Disease Activity Score*.

REZULTATI: Omjer žena i muškaraca je 2,74:1. Adalimumab je najčešće korišteni lijek (31%), slijedi ga etanercept (27%), a rituksimab je najrjeđe korišten (7%). Ne postoji statistički značajna razlika u stopi ostanka na biološkoj terapiji s obzirom na korištenu terapiju ($p=0,166$). Lijek s najvećom prosječnom stopom ostanka u liječenju bolesnika s RA je rituksimab (41 ± 34 mjeseci), potom etanercept (29 ± 23 mjeseci) i adalimumab (24 ± 25 mjeseci), a lijek ustekinumab nisu koristili. Lijek s najvećim postotkom neuspješnosti liječenja je infliksimab (71,43%), dok je rituksimab lijek koji ni u jednom slučaju nije prekinut kao terapija. Rituksimab ima značajno manju stopu neuspješnosti od etanercepta ($p=0,0012$), adalimumaba ($p=0,0015$), infliksimaba ($p=0,000$) i golimumaba ($p=0,012$), dok u odnosu na tocilizumab nema značajne razlike ($p=0,085$). Tocilizumab ima značajno manju stopu neuspjeha terapije od etanercepta ($p=0,049$), infliksimaba ($p=0,000$) i golimumaba ($p=0,016$), dok od već navedenog rituksimaba i adalimumaba ($p=0,065$) nema značajne razlike. U 32 pacijenta od njih 86 (37%) došlo je do prekida terapije prvim biološkim lijekom. Tako je od ukupno 133 primijenjena tretmana biološke terapije u navedenom razdoblju njih 47 (35,3%) bilo primijenjeno kao drugi, treći ili sljedeći biološki lijek po redu. S obzirom na stopu ostanka na biološkoj terapiji nema statistički značajne razlike u trajanju terapije između reumatoidnog artritisa i spondiloartropatija ($p=0,927$).

ZAKLJUČCI: Ne postoji značajna razlika u stopi ostanka na biološkoj terapiji s obzirom na korištenu terapiju. Lijek s najvećom stopom neuspješnosti liječenja je infliksimab, dok rituksimab i tocilizumab imaju najnižu stopu prekida biološke terapije. Najčešće korišteni lijekovi u liječenju RA su adalimumab i etanercept, a rituksimab je najrjeđe korišten. S obzirom

na prosječnu stopu ostanka na biološkoj terapiji nema značajne razlike u trajanju terapije između reumatoidnog artritisa i spondiloartropatija.

KLJUČNE RIJEČI: reumatoidni artritis, biološka terapija, stopa ostanka

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Drug retention rates of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis – data from the Register of Rheumatology and Clinical Immunology Department of Clinical Hospital Centre Split

OBJECTIVES: The aim of this study was to assess the retention rate of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated in the Daily Hospital Division of Rheumatology and Clinical Immunology in Split and to compare the effectiveness and tolerability of biological drugs in the treatment of this disease.

METHODS: In this cross-sectional study 86 patients with RA were included and treated in the Clinical Hospital Centre Split. The study covered the period from May 2006 to the end of 2015. Data were collected using the medical history archives. Inclusion criteria were 2010 EULAR/ACR criteria and the criteria under generally accepted questionnaires for RA such as HAQ - Health Assessment Questionnaire and DAS28 - Disease Activity Score.

RESULTS: The sex ratio was 2.74: 1. Adalimumab was the most commonly used drug (31%), followed by etanercept (27%), and rituximab was the least used (7%). There was no statistically significant difference in the retention rate of the biological therapy considering the therapy used ($p = 0.166$). The drug with the highest mean retention rate in the treatment of RA patients was rituximab (41 ± 34 months), then etanercept (29 ± 23 months) and adalimumab (24 ± 25 months), while drug ustekinumab was not used. The drug with the highest percentage of discontinuation was infliximab (71.43%), while rituximab had no discontinuations. Rituximab had a significantly lower discontinuation rate than etanercept ($p = 0.0012$), adalimumab ($p = 0.0015$), infliximab ($p = 0.000$) and golimumab ($p = 0.012$), while in relation to tocilizumab there was no significant difference ($p = 0.085$). Tocilizumab had a significantly lower discontinuation rate than etanercept ($p = 0.049$), infliximab ($p = 0.000$) and golimumab ($p = 0.016$), while from the foregoing rituximab and adalimumab ($p = 0.065$) there was no significant difference. In 32 patients out of 86 (37%), there had been an interruption of the first biological therapy. Out of 133 different biological treatments applied in the mentioned period, 47 of them (35.3%) were applied as second, third or other following drug in order. Considering the mean retention rate of biological therapy between rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies, there was no statistically significant difference ($p = 0.927$).

CONCLUSIONS: There was no significant difference in the retention rate of the biological therapy considering the therapy used. The drug with the highest discontinuation rate was infliximab, while rituximab and tocilizumab had the lowest discontinuation rates of the

biological therapy. The most commonly used drugs in the treatment of RA were adalimumab and etanercept, while rituximab was the rarest one. Considering the mean retention rate of biological therapy between rheumatoid arthritis and spondyloarthropaties, there was no significant difference.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, biological therapy, retention rate

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

IME I PREZIME: Boško Jakšić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 18. siječnja 1992. godine, Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Ulica Petra Krešimira IV 25, Solin

TELEFON: +385 98 185 8926

E-ADRESA: bosko.jaksic10@gmail.com

OBRAZOVANJE

1998.-2006. Osnovna škola “Don Lovre Katić”, Solin

2006.-2010. IV. Gimnazija “Marko Marulić”, Split

2010.---> Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom

Poznavanje talijanskog i španjolskog jezika

NAGRADE

2012.–2015. Stipendija grada Solina

OSTALE AKTIVNOSTI

RAD U UDRUGAMA:

Član Međunarodne udruge studenata medicine IFMSA Croatia i aktivni član studentske udruge studenata medicine CroMSIC Split od 2012. godine

- Lokalni dužnosnik za znanstvene razmjene CroMSIC-a Split u akad. godini 2014./2015.

- Nacionalni dužnosnik za znanstvene razmjene CroMSIC-a u akademskoj godini 2015./2016.

DEMONSTRATURE:

Akadska godina 2013./2014. - demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju studentima medicine, stomatologije stručnim studijima i medicine na engleskom jeziku

Akadska godina 2014./2015. - demonstrator na Katedri za anatomiju studentima medicine, stomatologije i medicine na engleskom jeziku

STUDENTSKE RAZMJENE:

15.8.-26.8.2013. – Youth Exchange „Integrated Sports“, Moeciu, Brasov, Romania

1.9.-30.9.2014. - znanstvena IFMSA studentska razmjena, odjel Imunologije i genetike, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

1.8.-31.8.2015. – profesionalna IFMSA studentska razmjena, odjel Hitne medicine, University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Catalonia-Spain

1.9.-30.9.2016. – profesionalna IFMSA studentska razmjena, odjel Hitne medicine, Henry Mondor Hospital, Creteil, France

MEDICINSKI TEČAJEVI:

2012.-2016.– sudjelovanje u tečajevima organiziranim u studentskoj udruzi CroMSIC kao što su tečajevi kirurškog šivanja, tečaj obrade rane, tečaj BLS-a (Basic Life Support) i tečaj ALS-a (Advanced Life Support)

2015. - sudjelovanje u tečaju trajne edukacije “Hitna stanja u ORL” u Splitu te kongresu “Budućnost zdravstvene industrije” u Zagrebu

2016. - sudjelovanje u tečaju ultrazvuka „STUZV“ u organizaciji studentske sekcije NeuroSplit

SPORT:

2001.-2012. - Igrač nogometnog kluba „Solin“, od toga dvije seniorske sezone

2012. - završen tečaj za nogometnog suca

GLAZBA:

2003.-2007. Glazbena škola „Josipa Hatzea“ Split (gitara)